

Année 1956

814

T H E S E
pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

L E M U E Francis

né le 25 Septembre 1929 à WATTRELOS (Nord)

Présentée et soutenue publiquement le :

LES BASES CHIMIQUES ET STRUCTURALES DE LA VISION SCOTOPIQUE

(Introduction à l'étude des concomittants rétinien des
affections hépatiques)

Président de Thèse : Monsieur le Professeur L. BINET.

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1956

N° _____

T H E S E
pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

L E M U E Francis

né le 25 Septembre 1929 à WATTRELOS (Nord)

Présentée et soutenue publiquement le :

LES BASES CHIMIQUES ET STRUCTURALES DE LA VISION SCOTOPIQUE

(Introduction à l'étude des concomittants rétinien des
affections hépatiques)

Président de Thèse : Monsieur le Professeur L. BINET.



DOYEN HONORAIRE : M. BAUDOIN

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BAUDOIN, BENARD (H.), CADENAT, CARNOT, CHABROL, CHAMPY, CHEVASSU, DE BET, DONZELOT, GASTINEL, GUILLAIN, HALPHEN, HARVIER, LAROCHE (G.), LAUBRY, LEMAITRE, LEMIERRE, LEVY-SOLAL, LHERMITTE, LIAN, LOEPER, MARION, MATHIEU, MOCQUOT, MONDOR, MULON, OLIVIER (E.), OMBREDANNE, SANNIE, SEZARY, TANON.

DOYEN Léon BINET (membre de l'Institut).

ASSESEUR Jean VERNE.

I - PROFESSEURS

Anatomie	CORDIER (G.)	
Anatomie Pathologique	DELARUE (A.)	
Bactériologie	N...	
Biologie appliquée à l'Education physique et aux sports ..	CHAILLEY-BERT (P.)	
Biologie Médicale	VERNE (J.)	
Canoérologie médicale et sociale	N...	
Carcinologie	OBERLING (C.)	
Chimie médicale	JAYLE (M.F.)	
Cliniques Chirurgicales	{ Hôtel Dieu	BROCQ (P.)
	{ Broussais	DE GAUDART-D'ALLAINES (F.)
	{ Salpêtrière	N...
	{ Cochin	QUENU (J.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	MERLE d'AUBIGNE (R.)	
Clinique de cardiologie	MOUQUIN (M.)	
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie	FEVRE (M.)	
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	MONOD (R.)	
Clinique de la tuberculose	BERNARD (E.)	
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D.)	
Clinique de puériculture	LELONG (M.)	
Cliniques des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS (R.)	
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER (P.)	
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T.)	
Clinique des maladies des enfants	DEBRE (R.)	
Cliniques des maladies infectieuses	MOLLARET (P.)	
Cliniques des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY (J.)	
Clinique gynécologique	FUENCK-BRENTANO (P.)	
Cliniques Médicales	{ Hôtel Dieu	N...
	{ Bichat	N...
	{ Cochin	MOREAU (R.)
	{ Broussais	DE GENNES (L.)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique ...	JUSTIN-BESANCON (L.)	
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)	
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition	BOULIN (R.)	
Cliniques Obstétricales	{ Tarnier	LANTUEJOUL (P.)
	{ Bandelocque	N...
	{ Port-Royal	LACOMME (M.)
Clinique ophtalmologique	VELTER (E.)	
Clinique Oto-rhino-laryngologique	AUBIN (A.)	
Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires ..	RICHET (C.)	
Clinique Psychiatrique infantile	HEUYER	

Clinique rhumatologique et sociale	COSTE (F.)
Clinique stomatologique	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE (J.)
Clinique Thérapeutique médicale	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique	FEY (B.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Génétique médicale	LAMY (M.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N...
Histologie	N...
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (C.)
Médecine du Travail.....	DESCILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Parasitologie et histoire naturelle médicale	CAILLARD (H.)
Pathologie chirurgicale	MENEGAUX (G.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LENEGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale	MERKLEN (F.P.)
(chaire à titre personnel)	
Pathologie Médicale	BARIETY (M.)
Pathologie et thérapeutique générales	GARCIN (J.)
Pédiatrie sociale	MARIE (J.)
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD (R.)
Physico-chimie médicale (chaire à titre personnel) ...	DOGNON (A.)
Physiologie.....	BINET (L.)
Physique médicale	STROHL (A.)
Radiologie médicale	DESCREZ (H.)
Technique chirurgicale.....	MOULONGUET (P.)
Thérapeutique	TURPIN (R.)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE

MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES et AGREGES

Anatomie.....	DELMAS (A.), pr.s.ch., DEBEYRE (J.) OLIVIER (), N...
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARD (Mlle P.) pr.s.ch., BUSSER (F.), COUYGOU (Ch.)
Bactériologie	NEVOT (A.), N...
Biochimie médicale	ETTORI (J.), pr.s. ch., N..., N...
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Dermato-syphiligraphie	DUPERRAT (F.)
Embryologie	TUCHMANN
Histologie	BULLIARD (H.) pr.s.ch. N..., N...
Hydrologie	N...,
Hygiène	BOYER (J.), pr.s.ch. DEPARIS (M.), pr.s.ch.
Maladie infectieuses	N...
Médecine légale et du Travail	DEROBERT (L.), pr.s.ch. , GAULTIER (M.) HADENGUE (A.), N...
Neurochirurgie	DAVID (M.)
Neurologie	N...
Obstétrique	GRASSET (J.), LEPAGE (F.), MERCIER (R.), MORIN (P.), RAVINA (J.), N..., N...
Ophthalmologie	DESVIGNES (P.), N...
Orthopédie	JUDET (R.)
Oto-rhino-laryngologie	AUBRY (M.), MADURO (R.)
Parasitologie	CHABAUD (A.), N...

Pathologie chirurgicale	ABOULKER (F.), BAUMANN (J.), GOSSET (J.), LAURENCE (G.) LORTAT-JACOB (J.), OLIVIER (Cl.) POILLEUX (F.), VERNE (J.M.), N...., N...., N...., N...., N...., N...., N....
Pathologie expérimentale	N...., N....
Pathologie médicale	BERNARD (J.), BOUDIN (G.), CATAICNE (P.) CONTE (M.), DOLART (A.), LAMOTTE (M.), LAROCHE (Cl.), MILLIEZ (P.), PEQUIGNOT (H.), PERRAULT (H.), RAMBERT (P.), THIEFFRY (ST) TURIAF (J.), N...., N...., N...., N...., N...., N...., N....
Pédiatrie	JOSEPH (R.), N...., N....
Pharmacologie	CHEVAL (J.), pr.s. ch. LEVY (Mlle J), pr. s.ch. BARGETON (D.), pr.s.ch. PARROT (J.), pr.s.ch. DEJOURS (P.) D'JOURNO (A.), pr.S.ch. GOUGEROT (L.)
Physique Médicale	KREIS (B.)
Pneumo-Phtisiologie	N....
Psychiâtrie	MICHAUX (Z.)
Psychiâtrie infantile	N....
Rhumatologie	CHAPUT (Mme A.), CERNEA (P.)
Stomatologie	N....
Thérapeutique	KUSS (R.)
Urologie	

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE et AGREGES

CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

Clinique chirurgicale	ABELINE (A.), HUGUIER (J.), LEGER (L.), PADOVANI (P.p, PATEL (J.), ROUX (M.); RUDLER (J.C.), SICARD (A.)
Clinique médicale	BROUET (G.), N...., DECOURT (J.) DREYFUS (Gilbert), FAUVERT (R.), HAGUENAU (H.) pr.s.ch., HAMBURGER (J.), KOURILSKY (R.), MARCHAL (G.), SOULIE (E.)
Clinique Obstétricale	ESCALLE (G.), FAYER (M.), VARANGOT (J.)
Clinique Ophtalmologique.....	OFFRET (G.), RENARD (G.)
Clinique urologique	COUVELAIRE (R.)

Secrétaire général de la Faculté.....	M. MOREL (J.)
Secrétaire	Mlle CHAINTEUIL (G.)

Conservateur, chargé de la direction	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur	Mlle GOICHON
Bibliothécaires	(Mlles DUAITRE (P.), LAURENT H. LE NOIR (G.), QUIEVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 dec. 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A Monsieur le Professeur Léon B I N E T
Membre de l'Institut
Doyen de la Faculté de Médecine de Paris

qui nous a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de
notre respectueuse reconnaissance.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555825_0050

A mes maîtres de la Faculté de Médecine de Paris.

Hommage respectueux.

A mon maître le Professeur Bernard DUHAMEL.

•

A Monsieur le Docteur J.S. BOURDIN.

En remerciement de la bienveillance qu'il
a bien voulu nous témoigner.

•

À Monsieur Yves G A L I F R E T
Assistant au Collège de France

qui m'a inspiré le sujet de cette thèse.

À mes amis.

À mes parents.

LES BASES CHIMIQUES

et STRUCTURALES

DE LA VISION SCOTOPIQUE

(Introduction à l'étude des concomittants rétiniens
des affections hépatiques).

LES BASES CHIMIQUES et STRUCTURALES
de la VISION SCOTOPIQUE.

(Introduction à l'étude des concomittants
rétiniens des affections hépatiques).

P L A N

- I.- INTRODUCTION.
- II.- LE POURPRE RÉTINIEN OU RHODOPSINE; ses TRANSFORMATIONS.
 - a) la décomposition de la rhodopsine.
 - b) la réduction du rétinène en vitamine A.
 - c) la synthèse de la rhodopsine à partir du rétinène₁.
 - d) l'oxydation de la vitamine A₁ en rétinène₁.
 - e) reconstitution du cycle complet.
- III.- PROBLEMES de STEREO-CHIMIE.
 - a) les isomères de la vitamine A.
 - b) quelle est la protéine acceptrice ?
 - c) quelle est la configuration du rétinène libéré lors de la décomposition de la rhodopsine ?
- IV.- PROBLEMES D'ENERGÉTIQUE.
 - a) absorption spectrale et courbe de visibilité.
 - b) quelles sont les liaisons entre la protéine et le groupement prosthétique ?
 - c) le problème de la validité de la loi de l'équivalence photo-chimique d'Einstein.
- V.- L'ULTRA-STRUCTURE. SOLUTION POSSIBLE AUX PROBLEMES D'ENERGETIQUE.
- VI.- CONCLUSION.

LES BASES CHIMIQUES et STRUCTURALES

de la VISION SCOTOPIQUE.

(Introduction à l'étude des concomittants
rétiniens des affections hépatiques).

I.- INTRODUCTION.

Un rayon de lumière entrant dans l'oeil, traverse la cornée, l'humeur aqueuse, le cristallin, l'humeur vitrée, le tissu nerveux de la rétine - cellules ganglionnaires, cellules bipolaires, cellules réceptrices - et parvient à la mosaïque des segments externes des cellules réceptrices, cônes et bâtonnets. Là s'accomplit la transmutation dont dépend la vision. Là, la lumière cesse d'exister comme telle - nous disons qu'elle a été absorbée - elle est transformée en énergie.

C'est cette transformation qui fera l'objet de la présente étude. Elle s'accomplit nécessairement en mettant en jeu des pigments susceptibles d'absorber les radiations électro-magnétiques que nous appelons - de notre point de vue anthropocentriste - lumière visible. Mais il n'est pas suffisant que les pigments rétiniens absorbent la lumière, il faut encore que la suite des réactions initiées par l'énergie lumineuse conduise finalement à une modification de l'état électrique des tissus, l'excitation nerveuse. Cette excitation, née dans un cône ou un bâtonnet, sera ensuite transmise d'étape en étape au cortex occipital.

Le siège de la transformation est le segment externe. Mais cet organite est de si faibles dimensions dans les cônes, et les cônes sont par ailleurs si difficiles à isoler, du fait de leur nombre relativement restreint et de la présence à leur côté de bâtonnets si nombreux, que les données les plus solides ont été obtenues surtout à partir de l'étude des segments externes des bâtonnets (figures 1 et 2). Nous nous limiterons ici, par conséquent, et pour rester dans un domaine où les faits ont pris le pas sur les hypothèses, au mécanisme biochimique et à la base structurale de la vision scotopique uniquement.

...../

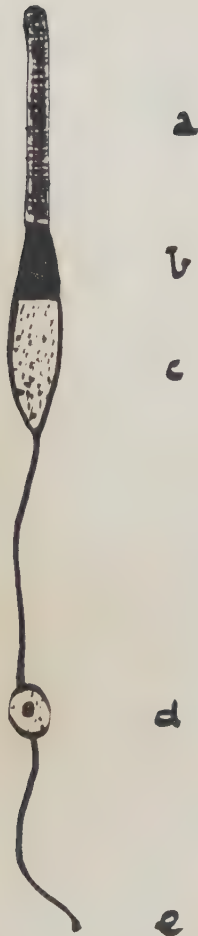


Figure 1

Cellule visuelle ^à bâtonnet de Mammifère.. (D'après différents documents de Cajal).

- a) Segment externe (hauteur 50μ)
- b) Ellipsoïde
- b + c) Segment interne
- d) Corps cellulaire et noyau
- e) Pied.

II - LE POURPRE RETINIEN OU RHODOPSINE, SES TRANSFORMATIONS.

Le premier pigment photosensible fut découvert dans les bâtonnets de la rétine de grenouille par Franz BOLL (1876) (3). Il blanchit à la lumière et se restaure à l'obscurité ce qui coïncide avec la conception a priori que l'on peut se faire d'un mécanisme dont l'économie soit rationnelle. BOLL, avec une prudence qui lui fait honneur, hésita à considérer le pourpre comme une substance réelle, craignant d'avoir affaire seulement à un artefact. C'est KÜHNE (1878) (15) qui donna au pigment son statut de substance autonome. BOLL l'avait appelé sehrot ou rouge visuel. KÜHNE le rebaptisa schpurpur que l'on traduisit en anglais visual-purple, et en français pourpre rétinien. KÜHNE avait réalisé ses extraits de pourpre par des solutions de sels biliaires, et déterminé quelques caractères du produit, mettant en évidence son caractère colloïdal (absence de dialyse) et l'existence d'une protéine dans sa constitution.

La couleur rouge avait par ailleurs conduit BOLL à penser à une parenté possible entre le "rouge visuel" et les pigments caroténoïdes. L'héméralopie engendrée par la déficience en vitamine A a donné assez tôt à penser que ce caroténoïde - alcool résultant de la scission par hydrolyse du carotène (+) - devait entrer dans la constitution du pourpre.

Des très nombreux travaux biochimiques consacrés au pourpre rétinien, on doit retenir ceux de E. KÖTTGEN et G. ABELSDORF, de Katharine TANSLEY et R.J. LYTHGOE, de Y. HOSOYA et Z. SAITO, de S. HECHT, de A.M. CHASE, de A. C. KRAUSE, de A. F. BLISS, de R. A. MORTON et tout particulièrement de G. WALD qui ont rendu possible la synthèse que nous tenterons ici. C'est WALD qui depuis vingt ans avec beaucoup de ténacité, d'imagination créatrice et d'habileté technique se consacrant à ce problème - a donné les formulations les plus audacieuses en même temps que les plus séduisantes pour l'esprit. Nous adopterons sa terminologie et nous appellerons

..../

(+) Le processus biologique de la transformation du carotène en vitamine A :



est encore assez mal connu. L'addition de H_2O se fait au milieu de la chaîne. Le carotène β est dans cette transformation deux fois plus actif que l' α , lequel donne par scission une seule molécule de vitamine A et un isomère.



Figure 2

Rétine fraîche de grenouille (*Rana pipiens*) vue du côté distal, l'épithélium pigmentaire ayant été enlevé. Chaque cercle clair représente l'extrémité d'un segment externe. (La périphérie rétinienne d'un Mammifère offre un aspect identique). (D'après G. WALD).

désormais le pourpre rétinien : Rhodopsine.

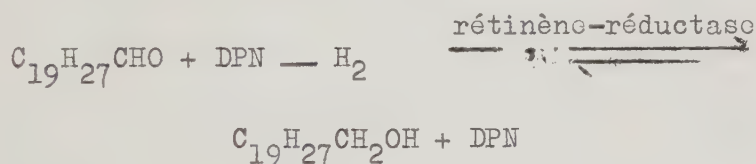
a) la décomposition de la rhodopsine.

La décomposition de la rhodopsine est provoquée par une réaction photique qui la transforme en un produit orangé instable - le "transient orange" de LYTHGOE. Cette réaction proprement photo-chimique est suivie d'une réaction chimique ordinaire - c'est-à-dire "obscur" qui aboutit à un mélange jaune d'une protéine et d'un dérivé de la vitamine A partiellement liés - "Indicator Yellow" de LYTHGOE. WALD nomme opsine la protéine et rétinène le dérivé de la vitamine A, dont nous verrons qu'il est l'aldéhyde correspondant à l'alcool qui est la vitamine elle-même.

La réaction photo-chimique a été isolée pour la première fois par BRODA et GOODEVE (1941-42) en éclairant la rhodopsine à la température de la glace sèche, à laquelle les réactions obscures sont extrêmement ralenties (entre environ - 40° et - 100°). La couleur change très peu, passant du rouge au rouge-orangé. Le produit obtenu à ce premier stade peut être appelé lumi-rhodopsine. Si l'on procède ensuite à l'obscurité, en réchauffant le mélange au-dessus de - 20° C, le produit jaunit, on est au stade de méta-rhodopsine. A l'obscurité et à la température de 18 à 20° la méta-rhodopsine instable donne un mélange en quantités à peu près égales de rhodopsine régénérée de rétinène et d'opsine.

b) La réduction du rétinène en vitamine A.

Si la méta-rhodopsine se trouve, non pas isolée, mais en présence d'un système enzymatique adéquat et d'un transporteur d'hydrogène, on passe à un nouveau stade, celui de la réduction du rétinène :



Dans le cas des vertébrés terrestres, l'aldéhyde et l'alcool sont respectivement le rétinène₁ et la vitamine A₁. Cette transformation a lieu dans les segments externes où les produits nécessaires sont réunis. Elle peut être réalisée également in vitro. WALD utilise pour cela comme co-enzyme le DPN-H₂, comme substrat du rétinène₁ synthétique préparé par oxydation de la vitamine A₁ cristallisée par le bioxyde de manganèse, et comme enzyme une solution aqueuse obtenue à partir de rétines fraîches de chat. Cet enzyme n'est d'ailleurs pas

...../

spécifique du rétinène : divers travaux de BLISS (2), de BONNISCHEN, de WARREN YUDKIN tendent à prouver qu'il s'agit tout simplement de l'alcool-deshydrogénase. Quant au co-enzyme, il fait intervenir dans le cycle visuel une seconde vitamine; on sait en effet que l'amide de l'acide nicotinique (facteur anti-pellagreu du groupe des vitamines B) est un constituant essentiel du co-enzyme I, diphosphopyridino-nucléotide. On voit ainsi, assez étrangement, une vitamine du complexe B (B_5) participer au cycle de la vitamine A.

Le résultat de l'action du système total est la transformation du rétinène en vitamine A_1 . On a atteint à ce niveau le stade dit du "Blanc visuel", à cause du caractère incolore des produits résultants.

c) La synthèse de la rhodopsine à partir du rétinène₁ .

Déjà KÜHNE avait décrit deux modes de synthèse de la rhodopsine : d'une part, une rapide "anagenèse" à partir des produits jaune ou orangé et ayant lieu dans la rétine isolée et même en solution; et d'autre part une "néogenèse", beaucoup plus lente, à partir des précurseurs incolores et ayant lieu - selon lui - seulement dans l'oeil intact. Ces deux processus peuvent maintenant être identifiés à la synthèse de la rhodopsine à partir du rétinène₁ et à partir de la vitamine A_1 .

Il est vrai que la synthèse in vitro de la rhodopsine à partir du rétinène₁ offre certaines difficultés : nous en verrons les causes un peu plus loin. Notons actuellement que WALD réussit cependant cette synthèse. Il se procure l'opsine en l'extrayant des segments externes de bâtonnets de chat ou de grenouille. Les segments externes séparés de rétines complètement blanchies sont tannés à l'alun, ce qui insolubilise la plupart des protéines. On procède ensuite à un lavage intense avec des solutions tampons, puis à un dessèchement sans réfrigération, et à un nouveau lavage, mais à l'éther de pétrole, qui entraîne les graisses et les caroténoïdes. Du résidu solide, on extrait finalement l'opsine par solution dans la digitonine. Le rétinène est obtenu comme nous l'avons dit plus haut par oxydation de la vitamine A sur une colonne de bioxyde de manganèse. La mise en présence des deux corps - opsine et rétinène - (à l'exclusion semble-t-il de toute molécule étrangère) suffit à la production de rhodopsine. La réaction est spontanée, c'est-à-dire exergonique. C'est la réaction inverse - passage de la rhodopsine à la lumi-rhodopsine probablement - qui est endergonique, l'énergie nécessaire étant fournie par la lumière.

...../

d) L'oxydation de la vitamine A₁ en rétinène₁ .

Dans la réaction précédente, l'utilisation de rétinène obtenu par oxydation de vitamine A avec le bioxyde de manganèse ne résoud pas le problème du processus biochimique réel de l'oxydation.

Mais nous avons vu plus haut que la vitamine A₁ était obtenue par réduction de rétinène en présence du DPN-H₂ et de l'alcool-déshydrogénase; et nous savons que toute réaction est réversible à condition que l'on se rende maître des taux des substances en présence pour commander à volonté les équilibres et le sens des transformations.

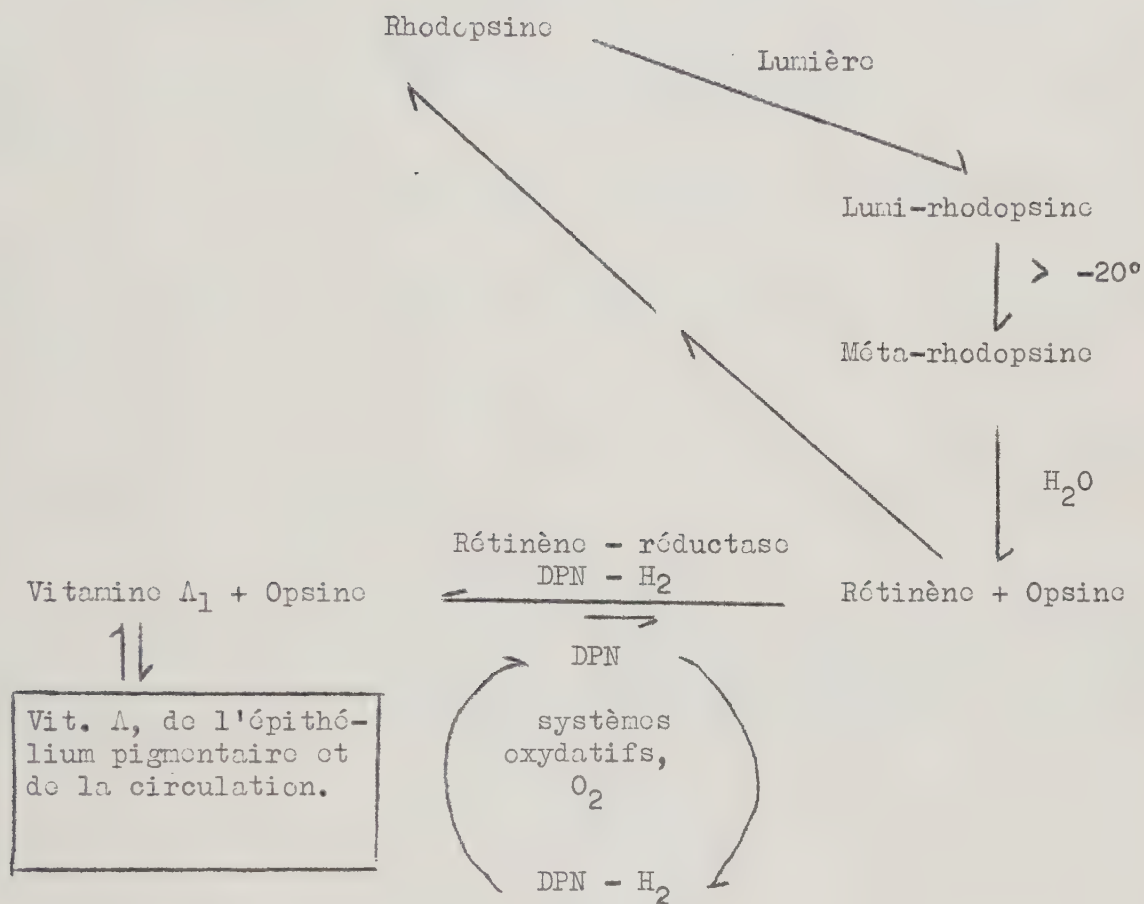
Dans le cas présent l'équilibre du système livré à lui-même s'établit dans le sens de la réduction, c'est-à-dire qu'un faible taux de rétinène équilibre un taux beaucoup plus élevé de vitamine A. Pour déplacer l'équilibre, il suffit - le procédé est classique - d'éliminer le rétinène à mesure de sa formation. WALD utilise comme "retinene trapping" l'hydroxylamine. En présence de ce capteur de rétinène, l'oxydation de la vitamine A se produit à peu près à 50 %, pour donner le rétinène₁ . Mais là encore, le processus de captage n'est pas le processus réel. Dans la rétine, c'est l'opsine qui doit capter le rétinène présent : il est donc heureux que la réaction de synthèse de la rhodopsine soit exergonique, ainsi que nous l'avons vu précédemment.

e) Reconstitution du cycle complet.

Nous avons passé en revue les réactions successives conduisant du pourpre rétinien à la vitamine A et inversement de la vitamine A au pourpre rétinien. Nous pouvons, avec WALD (28 bis), schématiser le cycle des transformations comme suit : (voir page suivante).

Ces transformations ont leur siège dans le segment externe des bâtonnets rétinien, mais elles ont besoin évidemment de la vitamine A₁, des systèmes oxydo-réducteurs biologiques et de l'oxygène présents dans l'épithélium pigmentaire et apportés par la circulation sanguine.

...../



(Schéma de W A L D) .

III - PROBLEMES DE STEREO-CHIMIE .

CORRECTIONS AU SCHEMA PRECEDENT.

Nous venons de voir comment il est possible, in vitro, de reproduire la reconstitution de la rhodopsine à partir de la vitamine A₁, telle qu'elle a lieu, selon toute vraisemblance, dans les segments externes des bâtonnets. Nous avons signalé, chemin faisant, que cette synthèse se heurtait à certaines difficultés. Ce sont ces difficultés que nous étudierons maintenant.

Si dans l'ensemble vitamine A, alcool-déshydrogénase (+), co-enzyme I et opsine, on utilise comme vitamine A₁ un extrait concentré d'huiles de foie de poisson, on obtient le résultat que nous avons décrit. Mais si la vitamine A₁ apportée est constituée par C₁₉H₂₇CH₂OH sous forme cristalline, la synthèse échoue.

Quelle est la cause de cet échec ?

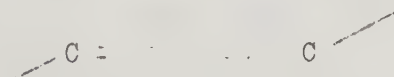
WALD (11-13-14) pense qu'il la faut chercher dans une variation de la forme de la molécule.

a) Les isomères de la vitamine A.

On sait en effet que la vitamine A comme les autres caroténoïdes existe sous différentes formes ou, en d'autres termes, qu'elle a plusieurs stéréo-isomères qui représentent chacun un mode de plissement de la chaîne carbonée, les groupes adjacents aux doubles liaisons étant disposés soit en cis :



soit en trans :



Pour des raisons stériques quatre isomères différents peuvent exister en quantité appréciable. On peut voir leur structure figure 3.

Selon WALD, les préparations habituelles de vitamine A cristallisée sont probablement constituées par l'isomère le plus stable : di-trans. ROBESON et BAXTER ont cristallisé un autre isomère appelé néo-vitamine A et qui est probablement la forme Δ₅-cis. Une autre forme synthétisée par GRAHAM, VAN DORP et ARENS est probablement l'isomère Δ₃-cis. L'isomère en di-cis (Δ_{3,5}) n'a pas encore été identifié avec certitude.

...../

(+) On peut extraire l'alcool-déshydrogénase du foie, mais aussi bien de la levure (saccharomyces de différentes espèces). WALD utilise l'alcool-déshydrogénase cristallisée extraite par BONNISCHEN de foie de cheval.

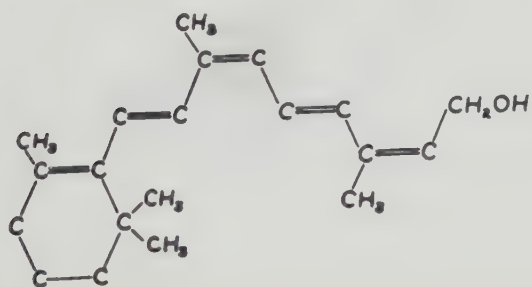
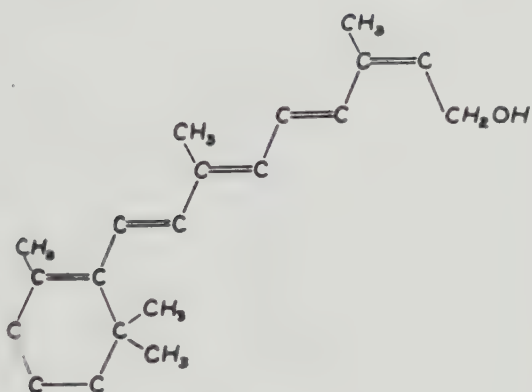
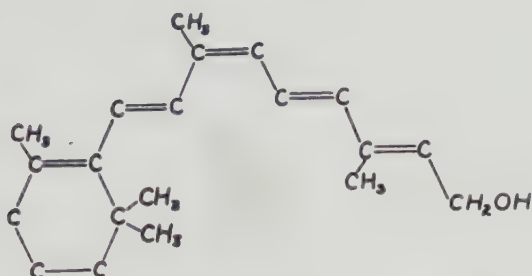
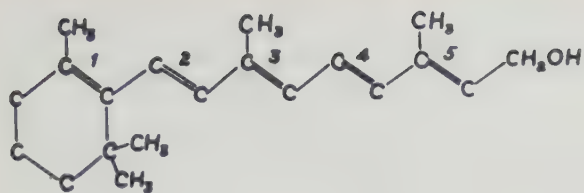


Figure 3

Les quatre stéréo-isomères de la vitamine A. De haut en bas :

- Tout-trans
- Δ_3 -cis
- Δ_5 -cis
- $\Delta_{3,5}$ -cis

Les huiles de foie de poisson contiennent des mélanges d'isomères di-trans et -cis dans des proportions variées (ROBESON et BAXTER, MEUNIER et JOUANNETTEAU).

L'échec de la synthèse avec la vitamine commune cristallisée suggère donc que l'isomère di-trans est inadéquat à la synthèse de la rhodopsine et que ce sont des (ou une) formes en cis présentes dans l'huile de foie qui sont les précurseurs du pigment visuel.

ZECHMEISTER (38) puis, quelques années plus tard, ROBESON et BAXTER ont montré que, comme les autres caroténoïdes la vitamine A est aisément convertie par la lumière, en présence d'une trace d'iode, en un mélange en équilibre d'isomères cis et trans. On a donc là le moyen de rendre la vitamine A cristallisée utilisable dans le cycle visuel. Ce moyen, WALD l'a utilisé avec succès, apportant ainsi la confirmation de son hypothèse quant au rôle de la structure de la chaîne carbonée. Une solution de vitamine A cristallisée éclairée en présence de traces d'iode devient un précurseur de la rhodopsine aussi actif que le concentré d'huile de foie. De même un échantillon de néo-vitamine A cristallisée (Δ_3 -cis) inefficace, devient efficace après le même traitement.

On peut donc conclure de ces expériences :

1° - que le précurseur de la rhodopsine est un isomère cis de la vitamine A.

2° - que ce n'est pas l'isomère Δ_5 -cis ou néo-vitamine A.

La forme adéquate est donc, soit l'isomère Δ_3 -cis, soit le $\Delta_{3,5}$ -cis. WALD pense qu'il s'agit vraisemblablement du Δ_3 -cis.

b) Quelle est la protéine acceptrice ?

Une telle spécificité structurale est à coup sûr l'indice d'une réaction protéique. Dans le cycle que nous avons étudié, deux protéines interviennent : l'alcool-deshydrogénase et l'opsine. Laquelle impose la spécificité de l'isomère ?

WALD a trouvé que l'alcool-deshydrogénase cristallisée à partir du foie de cheval agissait aussi bien sur la vitamine A cristallisée (di-trans) que sur le mélange naturel (huiles de foie de poisson) des isomères. C'est donc l'opsine qui, dans le système, impose par sa configuration la nécessité d'une configuration complémentaire de la vitamine A - donc du rétinène - permettant les distances interatomiques nécessaires à la cohésion de l'ensemble, la rhodopsine.

...../

c) Quelle est la configuration du rétinène libéré lors de la décomposition de la rhodopsine ?

Pour répondre à cette question, WALD décompose la rhodopsine à l'obscurité par l'alcool. Ce procédé est nécessaire si l'on veut éviter la formation de rétinène isomérisé par la lumière. Or le rétinène ainsi obtenu à partir de la rhodopsine est à peu près inutilisable pour la resynthèse.

Or, CHASE en 1937, puis CHASE et SMITH en 1940, avaient noté que les solutions de rhodopsine décomposées par de la lumière contenant des radiations bleues et violettes, étaient susceptibles d'une resynthèse partielle, en incubation à l'obscurité, alors que les mêmes solutions décomposées par la lumière jaune sont incapables de resynthèse. Ils notent également que la lumière bleue provoque une chute particulière de l'absorption aux faibles longueurs d'onde ($450\text{m}\mu$) ce qui n'arrive pas avec la lumière jaune. Ils en concluent que leurs préparations contiennent une substance jaune dont la décomposition par la lumière est nécessaire à la régénération de la rhodopsine.

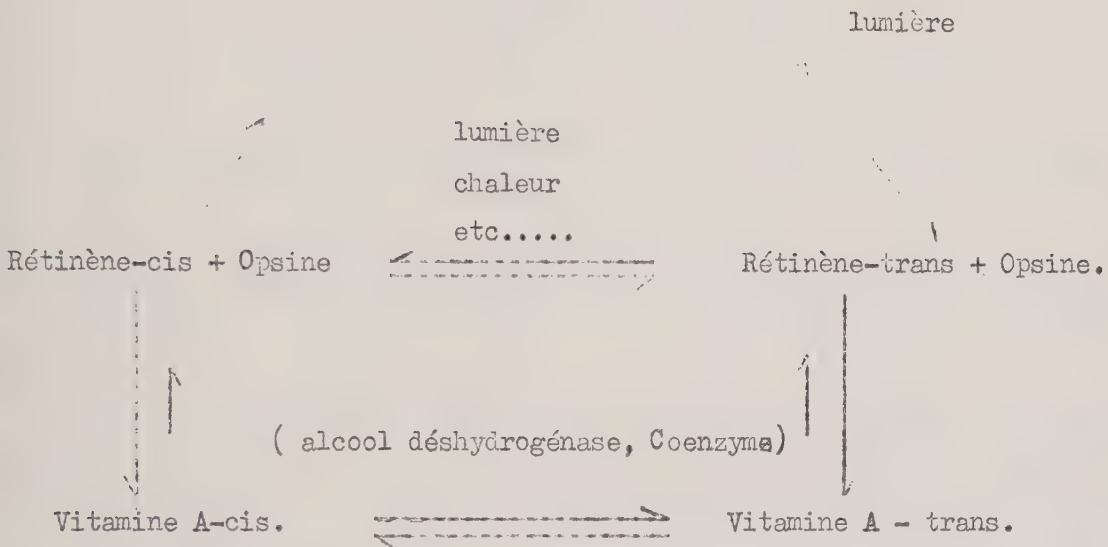
On comprend, au stade actuel de la question, que cette substance jaune de CHASE et SMITH n'est autre que le rétinène - en liaison plus ou moins lâche avec l'opsine - et que l'action de la lumière n'est pas, à ce niveau, une décomposition de ce produit mais son isomérisation. Cette isomérisation est produite par les courtes longueurs d'onde du spectre visible. D'où la nécessité d'une lumière bleue ou violette et l'échec avec la lumière jaune.

Donc le rétinène produit par la décomposition de la rhodopsine est un produit différent de celui qui entre dans sa synthèse. La stéréo-isomérisation du rétinène ou de la vitamine A correspondante est une étape indispensable dans le cycle de la rhodopsine. Sa place dans le cycle peut être représentée par le schéma suivant (d'après WALD) (13) : (voir page 10 bis).

Que le rétinène puisse être - au niveau rétinien - isomérisé par les courtes longueurs d'ondes, les expériences de CHASE le montrent. Mais, comme le fait remarquer WALD, la vision en lumière jaune, orangée ou rouge, fonctionne aussi bien qu'en bleu, alors que ces radiations ne produisent pas d'isomérisation.

Cette isomérisation rétinienne n'est donc pas la voie principale par laquelle la rétine obtient l'isomère actif. Il est probable que l'œil est continuellement approvisionné en isomère actif de la vitamine A_1 par la circulation sanguine, le stockage s'effectuant dans le foie à partir de l'alimentation. Le courant sanguin apportant la vitamine A-cis, emporte la vitamine A-di-trans, laquelle est re-isomérisée dans l'organisme, ainsi que semblent le montrer les expériences de ROBESON et BAXTER. Ces derniers, en nourrissant des rats soit avec la vitamine A cristallisée, soit avec la néo-vitamine A, trouvent, dans les deux cas, un mélange des deux isomères dans le foie des animaux. Il n'est donc pas déraisonnable de penser qu'un

R H O D O P S I N E



système enzymatique avec une isomérase est capable - au niveau hépatique par exemple - de transformer la vitamine A-trans en vitamine A-cis.

Quoiqu'il en soit du mécanisme, on doit retenir l'importance du rôle de la structure de la chaîne carbonée de la vitamine A dans le cycle visuel, et substituer aux schémas classiques un schéma du type que propose WALD et que nous avons reproduit plus haut.

IV. - PROBLEMES D'ENERGETIQUE.

a) Absorption spectrale et courbe de visibilité.

Au seuil de ce chapitre, il nous faut apporter la preuve que les mécanismes dont nous venons de donner le détail sont bien ceux qui président à l'élaboration du message nerveux visuel.

Cette preuve est donnée par la comparaison des courbes d'absorption et de photosensibilité de la rhodopsine avec la courbe de sensibilité périphérique de l'œil aphaque. Ces trois courbes sont représentées sur la figure 4, empruntée à WALD.

Le trait plein représente le spectre d'absorption d'une préparation de rhodopsine de grenouille en solution aqueuse. La courbe en traits-points représente l'effet destructeur des différentes longueurs d'onde sur la rhodopsine. Comme on pouvait s'y attendre, spectre d'absorption et spectre d'action sont à peu près identiques. La troisième courbe, en traits interrompus, représente la sensibilité spectrale de l'œil humain à la périphérie rétinienne. WALD a choisi, pour établir cette courbe, l'œil aphaque (privé de cristallin); car la lentille cristallinienne étant légèrement teintée en jaune, provoque une distorsion dans les mesures spectrales faites sur l'œil normal. On voit que la sensibilité des bâtonnets rétiens est en parfait accord avec le spectre d'absorption de la rhodopsine depuis le rouge (625 μ) jusqu'au violet (425 μ). Dans le violet lointain et le proche ultra-violet la sensibilité tombe quelque peu, relativement à l'absorption; la différence est alors due à l'absorption plus grande de ces longueurs d'onde par les milieux et les tissus oculaires.

La décomposition de la rhodopsine est donc bien le processus initiateur de la sensation visuelle.

b) Quelles sont les liaisons entre la protéine et le groupement prosthétique ?

C'est là une question essentielle à la compréhension de l'intimité du mécanisme. Nous avons vu que la lumière provoquait la scission de la molécule de rhodopsine pour donner la protéine : opsin, et son groupement prosthétique : le réténène, et que la resynthèse s'effectuait spontanément.

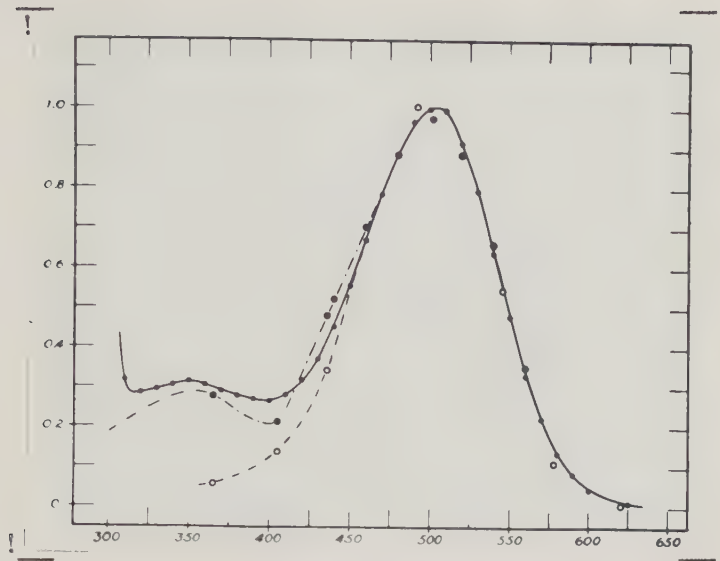


Figure 4

En abscisse : longueur d'onde en millimicrons.

En ordonnée : Absorption ou sensibilité relative.

Points : Spectre d'absorption de la Rhodopsine de grenouille, en solution aqueuse.

Cercles barrés : Efficacité des différentes longueurs d'onde dans la décomposition de la Rhodopsine.

Cercles : Sensibilité périphérique de l'œil humain aphaque.

Quelles sont donc les liaisons ainsi rompues par la lumière et qui se rétablissent spontanément à l'obscurité ?

Différentes réactions apportent à cette question des éléments de réponse :

(1) La synthèse de la rhodopsine à partir du rétinène et de l'opsine est bloquée par l'hydroxylamine qui bloque le rétinène sous forme d'oxime :



(2) La synthèse est également bloquée par la formaldéhyde. Ce corps entre en compétition avec le rétinène₁ pour se lier aux groupes aminés de l'opsine.

Ces deux réactions montrent : d'une part que le rétinène se lie à l'opsine par sa fonction aldéhyde comme on pouvait le prévoir, et d'autre part que cette liaison se fait, pour l'opsine, par ses groupes aminés.

(3) Une troisième réaction consiste dans le blocage de la resynthèse de la rhodopsine après blanchiment, blocage effectué par les poisons des groupes sulfhydriles tels que le parachlorobenzoate de mercure. L'effet du PCBM est inhibé par l'addition de glutathion ou de cystéine, le poison se fixant alors sur les -SH de ces corps, et épargnant autant de groupes sulfhydriles de l'opsine.

Les groupes -SH de l'opsine jouent donc également un rôle dans la liaison entre la protéine et son groupe prosthétique.

c) Le problème de la validité de la loi de l'équivalence photo-chimique d'Einstein.

Ces liaisons entre rétinène et opsine sont donc rompues par l'intervention à leur niveau des quanta de lumière.

Des mesures faites sur l'homme depuis 1941 (HECHT SCHLAER et PIRENNE) (9), il ressort avec certitude que quelques quanta, 2 à 10 ou 15 selon les individus pris comme sujets d'expérience - et selon les auteurs (4-13-23) - suffisent pour provoquer une sensation de lumière.

...../

Or, dans un segment externe de bâtonnet, le nombre de molécules de pourpre est de plusieurs millions (+), et la loi d'Einstein dit que le nombre de molécules réagissantes est égal au nombre de quanta absorbés. Si nous acceptons à la lettre la loi d'Einstein (1912), cela signifierait que la simple décomposition de quelques molécules ou même de quelques dizaines dans une enceinte en contenant plusieurs millions, est suffisante pour provoquer une variation de potentiel susceptible d'initier les processus nerveux sensoriels. Un tel processus est inacceptable.

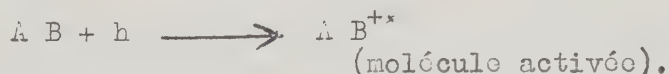
Dès 1913, Victor HENRI et R. WURMSER (37) ont montré que la loi d'Einstein ne s'applique qu'exceptionnellement aux réactions globales. Pour toute une série de réactions, le rapport :

$$\frac{\text{nombre de molécules décomposées}}{\text{nombre de quanta absorbés}}$$

est supérieur à l'unité.

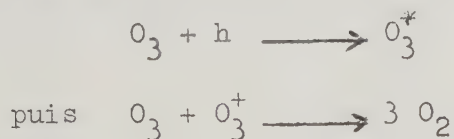
Ces auteurs ont proposé une théorie d'après laquelle "la lumière met les molécules dans un état tel, qu'elles réagissent ensuite d'elles-mêmes". Le rayonnement provoque une "activation" de la molécule atteinte. Cette activation peut intéresser une molécule entière ou seulement un atome. Pour BOHR, l'activation de l'atome correspond au passage d'un électron d'une couche à une autre moins profonde.

En 1916, EINSTEIN admit que le processus photo-chimique élémentaire consiste essentiellement dans la production d'un état d'activation, au sens de BOHR. On a donc :



STERN et WOLLMER (1920) ont admis la même théorie en supposant ensuite que la molécule activée réagit à son tour avec les molécules normales.

Ainsi, dans un cas simple : celui de l'ozone, on a :



...../

(+) Le poids moléculaire du pourpre a été évalué par HECHT et ses collaborateurs (1938) à 270.000 environ, à la fois par sédimentation, par ultra-centrifugation et par diffusion. D'autre part, BRODA, GOODEVE et LYTHGOE (1940) estiment à une dizaine environ le nombre de groupes prosthétiques attachés sur la grosse molécule de protéine.

Il y aurait dans l'article externe d'un bâtonnet de grenouille, plusieurs dizaines de millions de molécules de rhodopsine.

Pour EMERSON, étudiant un mécanisme plus proche de celui qui nous préoccupe : celui de la photo-synthèse, il faudrait 2.500 molécules de chlorophylle pour qu'il y ait réduction d'une molécule de CO_2 . D'où la notion d'unité photo-synthétique de 2.500 molécules, à l'intérieur de laquelle il y aurait conductivité électronique.

Quoiqu'il en soit des hypothèses, on considère aujourd'hui que les réactions chimiques en général - et non seulement les réactions photo-chimiques - sont, dans un grand nombre de cas, des réactions en chaîne. Pour SEMENOFF, la réaction en chaîne est la règle, et les réactions "coup pour coup" que l'on observe, sont des cas particuliers, des exceptions.

Sans prétendre participer à ce qui prend parfois une allure de controverse, et sans opter pour un mécanisme particulier précis de réaction en chaîne, nous devons ici considérer que l'effet des quelques quanta absorbés, ne se limite pas aux molécules de rhodopsine atteintes par les "projectiles" de lumière, et que, à partir des ruptures initiales, une cascade de rupture en chaîne est déclenchée.

Ainsi se trouve surmontée la difficulté posée par une application trop étroite de la loi d'EINSTEIN.

Mais ainsi se trouve posé, par voie de conséquence, un nouveau problème : généralement une réaction en chaîne se trouve limitée aux parois de l'enceinte qui contient les molécules; ce qui nous fait passer à l'autre extrême : à savoir que c'est tout le contenu du segment externe qui serait décomposé par l'absorption initiale de quelques quanta. Disparaîtrait alors la possibilité d'une réponse graduée en relation avec l'intensité de la stimulation lumineuse. Au même titre que la conception initiale de quelques molécules détruites, cette conception d'un tout ou rien à l'échelle du segment externe est inacceptable.

Nous verrons au chapitre suivant comment on peut concilier réaction en chaîne et possibilité d'une action finement graduée, fonction de l'intensité du rayonnement stimulateur.

...../

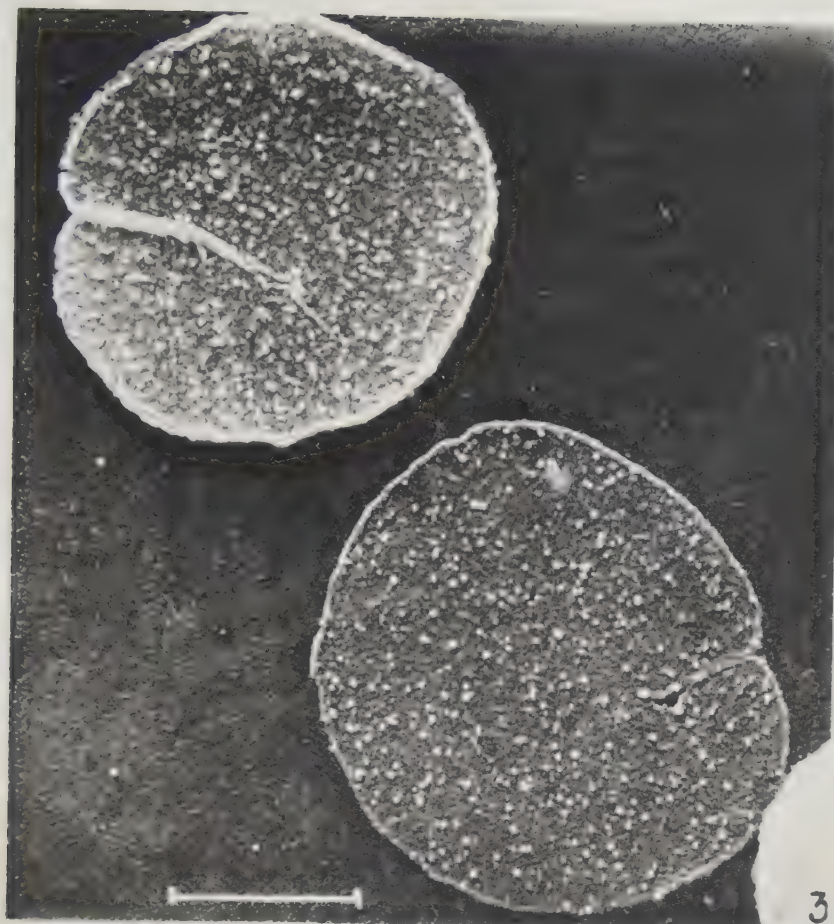
V. - L'ULTRA-STRUCTURE. SOLUTION
POSSIBLE AUX PROBLEMES D'ENERGETIQUE.

On avait raisonné jusqu'à ces dernières années comme si les molécules de pourpre étaient disposées au hasard dans le segment externe. Cependant, déjà en 1935, W. J. SCHMIDT (18-19), en se basant sur l'analyse des phénomènes de polarisation de la lumière, avait proposé un schéma général dans lequel des couches protéiques transversalement orientées, alternaient avec des couches lipidiques longitudinalement orientées.

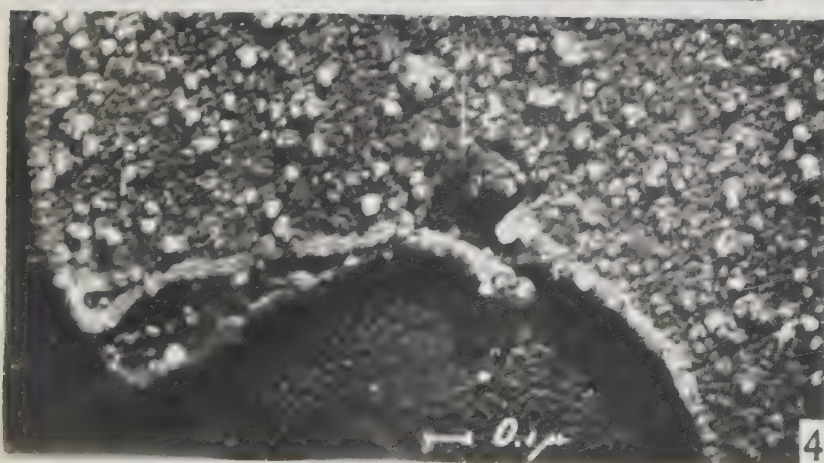
Actuellement l'observation au microscope électronique apporte sur l'ultra-structure des tissus des renseignements que les méthodes les plus poussées d'observation (contraste de phase, polarisation) ne pouvaient donner. Bien entendu chaque méthode a ses artefacts (la méthode électronique comme les autres), et l'interprétation des clichés pose de redoutables problèmes à la sagacité de l'histologiste qui doit alors se doubler d'un biophysicien.

C'est le suédois SJÖSTRAND qui, depuis quelques années s'est attaché à préciser la structure fine des récepteurs rétiniens. Dans une première publication (1949) (21), il décrit le segment externe des bâtonnets (rétine de cobaye) comme un empilement de disques, empilement qu'il disperse dans sa préparation par agitation ultra-sonique. Il apporte donc en premier lieu une confirmation de la structure lamellaire du segment externe des bâtonnets. Il remarque par ailleurs que les disques, probablement de nature protéique, ont tendance à rester associés par paires lorsqu'on disperse l'empilement (fig. 5). Les clichés, après ombrage au chrome, révèlent l'existence d'aspérités réparties au hasard à la surface des disques. Ces sortes de "boutons" ont un diamètre de 50 à 250 Å et une hauteur moyenne de 70 Å. Or cette valeur de 70 Å coïncide avec l'épaisseur évaluée par d'autres auteurs pour les lipides du système nerveux. Il se pourrait donc qu'une double couche lipidique se trouve enfermée entre deux disques protéiques réunis par leur bord plus épais, le segment externe étant constitué par un empilement de tels ensembles.

C'est ce qui se trouve confirmé par les recherches ultérieures (22) sur des coupes ultrafines longitudinales (cobaye et perche). Chez le cobaye chacun de ces disques à double membrane a une épaisseur totale de 140 Å, le diamètre correspondant au diamètre du segment externe, à peu près 2 µ. Les membranes elles-mêmes ont une épaisseur de 30 Å, sauf au bord où elles sont plus épaisses et scudées sans discontinuité. Le compartiment clos qu'elles forment ainsi a une hauteur de 80 à 70 Å. Ces disques à double membrane au nombre de 700 environ sont assemblés à l'endroit d'une sorte de cannelure que l'on voit du haut en bas de chaque segment externe et qui correspond, pour chaque disque, à une sorte d'incision (figure 5), de concavité, sur son bord parfaitement circulaire par ailleurs.



3



4

Figure 5

Cliché n° 3 : En bas, un disque isolé du segment externe.
En haut, superposition de quatre disques.

Cliché n° 4 : On voit sur la portion de disque représentée,
l'apparence granuleuse des boutons lipidiques.

(Ombrage au chrome sous 10°). (Clichés de Sjöstrand). (Microscope électronique RCA, type EMU).

Entre deux disques on compte un intervalle de 100 à 200 Å environ. L'ensemble est revêtu par une mince membrane qui sépare presque complètement le segment externe du segment interne.

Pour les bâtonnets de la perche, l'organisation est identique, seules les dimensions étant différentes : 240 Å pour l'épaisseur totale du disque, 80 Å pour l'épaisseur des membranes, 80 Å pour la hauteur du compartiment.

SJÖSTRAND a également observé le segment interne des bâtonnets de la rétine de cobaye. L'ellipsoïde apparaît formé essentiellement par une agrégation de longues et fines mitochondries. Chaque mitochondrie est entourée d'une double membrane de 150 Å d'épaisseur, l'intérieur étant constitué d'une sorte d'empilement de petits sacs (doubles membranes) disposés perpendiculairement à l'axe. La jonction entre le segment externe et le segment interne est assurée par un faisceau de 16 à 18 fibrilles, hors ce faisceau les deux parties paraissent totalement séparées (figure 6). Les fibrilles s'enfoncent dans le segment interne et elles se continuent par un système strié transversalement et qui entre en étroit contact avec les mitochondries (voir schéma 7). Au point de vue physiologique, une telle disposition apparaît vraisemblable. L'excitation née de l'action des photons sur les disques du segment externe se transmettrait au segment interne par le faisceau des fibrilles et dans le segment interne plus particulièrement aux mitochondries dont on sait qu'elles sont le centre des activités enzymatiques. De là, elle gagnerait la structure qui fait suite, structure très analogue à celle des fibres nerveuses non myélinisées. Une telle interprétation donne au segment interne avec son système mitochondrial un rôle actif dans l'élaboration de la réponse nerveuse; rien - a priori - ne s'y oppose.

Mais nous retiendrons, pour notre propos, le fait essentiel, à savoir la disposition en disques empilés.

La présence dans ces disques de protéines d'une part et de lipides, c'est-à-dire de solvants de la vitamine A d'autre part, s'accorde à ce que nous avons vu de la constitution de la rhodopsine. En outre ces disques peuvent être considérés comme des compartiments indépendants, dans chacun desquels l'attaque d'une molécule de rhodopsine pourrait provoquer la "déflagration de l'ensemble du compartiment". On aurait donc réaction en chaîne mais limitée à un compartiment, et ainsi s'expliquerait la possibilité de graduation de l'effet par rapport à la stimulation, puisque le nombre de ces compartiments est de l'ordre du millier : plus la stimulation lumineuse est intense et plus le nombre des quanta venant bombarder le segment externe est grand - et, par voie de conséquence, plus le nombre de

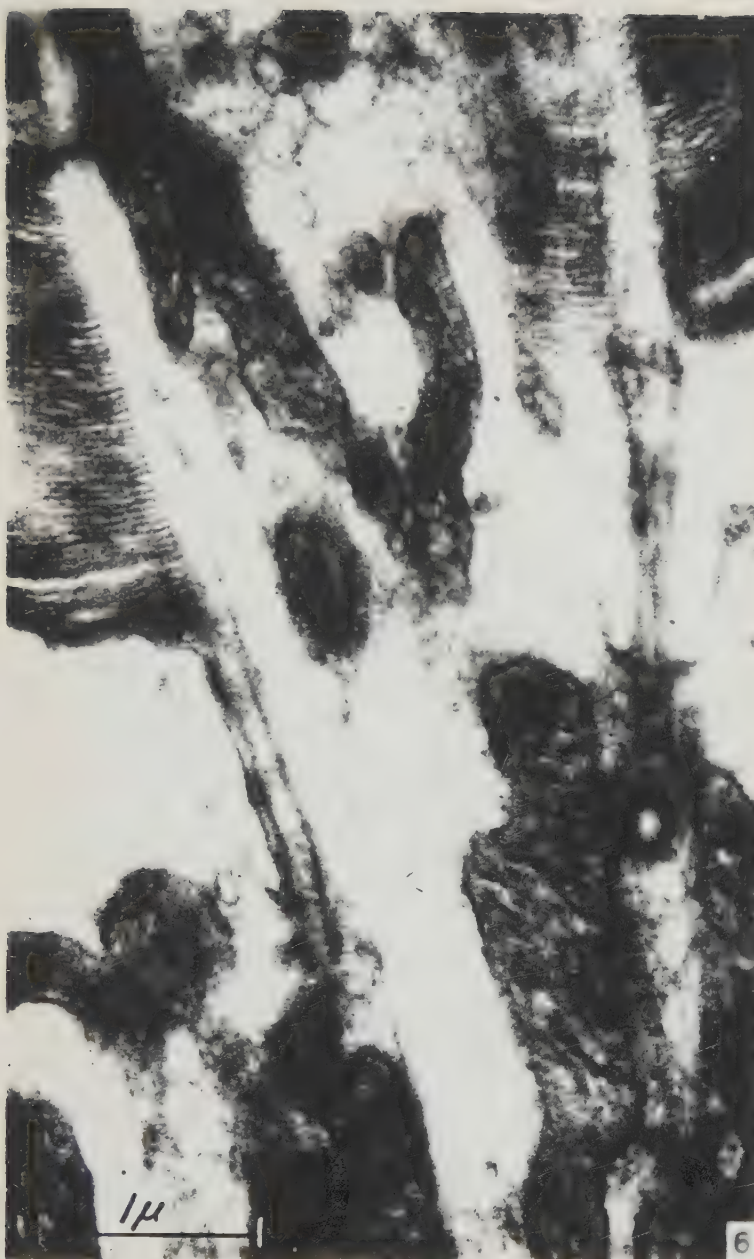


Figure 6

Coupe longitudinale de l'articulation du segment externe avec le segment interne.

On voit l'empilement des disques du segment externe et le faisceau connecteur formant étranglement. (Cliché de Sjöstrand x 29.000).

(Microscope électronique RCA, type EMU).

compartiments atteints par les "projectiles" est élevé. D'où une élévation de l'excitation proportionnelle à la valeur de l'éclairement.

On voit comment la connaissance de l'ultra-structure permet de préciser le mode d'action de la lumière sur le stock de rhodopsine et combien la conception qui découle de cette connaissance est éloignée des conceptions primitivement formulées.

...../

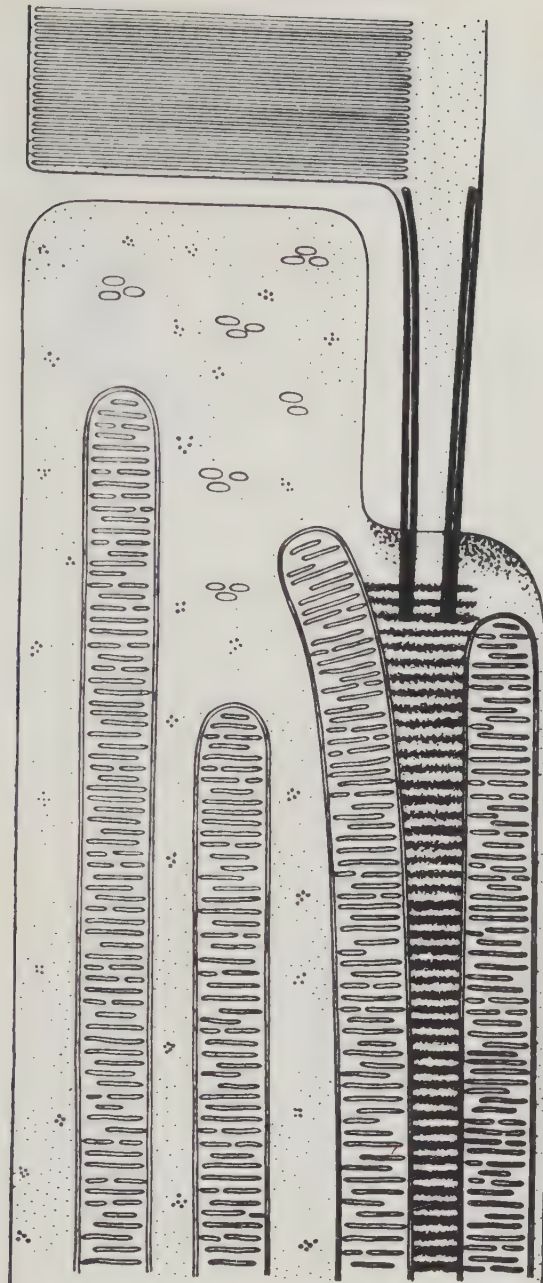


Figure 7

Représentation schématique de la jonction du segment externe avec le segment interne dans le bâtonnet du cobaye.

On voit de haut en bas :

- l'empilement des disques du segment externe
- les fibrilles connectrices
- les mitochondries

(D'après Sjöstrand. x 30.000).

VI. - CONCLUSION.

Nous avons voulu montrer au cours de ce travail, comment, à la lumière des données les plus récentes fournies par la bio-chimie et la microscopie électronique, on peut concevoir le mécanisme de la transformation de l'énergie lumineuse en influx nerveux. Il s'agit là d'un problème passionnant pour le physicien, le biochimiste, le physiologiste et le médecin aussi bien que pour le philosophe. Pour ce dernier c'est le mystère de la transposition du monde extérieur en une perception, qui se trouve partiellement dévoilé. Il assiste à l'élaboration du message sensoriel, à la naissance du train d'impulsions nerveuses qui, issues des ganglions rétiniens, gagneront le corps genouillé, puis le cortex occipital et viendront modifier l'état physico-chimique des cellules formant les lèvres de la scissure calcarine, modifications qui, se prolongeant de l'aire 17 aux aires 18 et 19 (de BROADMAN) mettra en jeu les circuits associatifs, bases de l'acuité perceptive.

Pour le médecin, la perspective que nous avons, à grands traits, esquissée - la nouveauté et la difficulté des problèmes posés font obstacle souvent à des solutions très précises - permet, nous semble-t-il, d'aborder avec plus de compréhension la relation entre les avitaminoses d'une part, les affections hépatiques d'autre part, et les fonctions visuelles. Il est connu que la carence en vitamine A détermine des troubles de la vision scotopique : à la suite d'une avitaminose expérimentale, WALD, JEGHERS et ARMINIO (1938), trouvent que la sensibilité lumineuse s'est effondrée au cinquième de sa valeur.

De même des affections hépatiques : un traitement par la vitamine A de quatorze héméralopes par cirrhose du foie (HAIG, HECHT et SATEK, 1938) multiplie par 150 la sensibilité lumineuse scotopique, qui avait été, on le voit, profondément altérée.

Ces deux exemples, soigneusement contrôlés par des spécialistes de la bio-chimie rétinienne, illustrent parfaitement à quel point la connaissance de la bio-chimie visuelle permet au praticien de dépasser le stade de l'empirisme et d'atteindre à une conception rationnelle des causes et des effets qui leur sont liés.

Scission photo-chimique et synthèse spontanée de la rhodopsine, oxydo-réduction du rétinène, isomérisation de la vitamine A : autant d'étapes qui nécessitent outre la vitamine A, ici métabolite essentiel,

...../

l'amide nicotinique du co-enzyme I, la déshydrogénase, un système susceptible de réaliser l'isomérisation de la vitamine A; autant d'étapes qui n'ont pas toutes livré leur secret, mais dont la connaissance a fait de tels progrès grâce aux travaux de ces dernières années que, malgré l'imperfection inévitable d'un ensemble encore incomplet, il nous a semblé qu'il n'était pas prématuré d'en tenter dès maintenant une synthèse.

Vu, le Président de Thèse. :

Vu, le Doyen de la Faculté
de Médecine de Paris :

Professeur L. BINET.

L. BINET.

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris :

J. SARRAILH.

REFERENCES.

Le "Traité de Physiologie Normale et Pathologique" publié sous la direction de G. H. ROGER et Léon BINET a constitué, avec le "Traité d'Ophthalmologie" de P. BAILLIART, Ch. COUTELA, R. ONFRAY, E. REDSLOB et E. VELTER, le point de départ de notre information.

En outre, nous avons puisé aux références suivantes :

- (1) BALL, S., GOODWIN, T. W. et MORTON, R. A. : Studies on vitamin A. V The preparation of retinene₁. Vitamin A aldehyde. Biochem. J. 42, 516 (1948).
- (2) BLISS, A. F.: The equilibrium between vitamin A alcohol and aldehyde in the presence of alcohol dehydrogenase. Arch. Biochem. 31, 197 (1951).
- (3) BOLL, F. : Zur Anatomie and Physiologie der Retina : Monatsber. Berlin Akad. 783 (1876).
- (4) BOUMAN, M. A. et VAN DER VELDEN, H. A. : The two-quanta explanation of the dependance of the threshold values and visual acuity in visual angle and the time of observation. J. Opt. Soc. Am. 37, 908 (1947) .
- (5) BRODA, F. E., GOODEVE, C. F. et LYTHGOE, R. J. : The weight of the chromophore carrier in the visual purple molecule. J. Physiol. 67, 397 (1940).
- (6) COLLINS, F. D., LOWE, R. M., et MORTON, R. A. : Studies in rhodopsin. Biochem. J. 51, 669 (1952).
- (7) GOODEVE, C. F., LYTHGOE, R.J. et SCHNEIDER, E. E. : Photosensibility of visual purple solutions and scotopic sensibility of the eye in the ultraviolet. Proc. Roy. Soc., London, s. B. 130, 380 (1941).
- (8) HAIG, Ch. HECHT, S., PATEK, J. : Vitamin A and rodcone dark adaptation in cirrhosis of the liver. Science. 87, 534 (1938).
- (9) HECHT, S., SHLAER, S. et PIRENNE, N. H. : Energy, Quanta , and Vision. J. Gen. Physiol. 25, 819 (1942).

...../

- (10) HUBBARD, R. : The molecular weight of rhodopsin and the nature of the rodopsin-digitonin complex. J. Gen. Physiol. (1953).
- (11) HUBBARD, R., GREGGERMANN, R. I. et WALD, G. : Geometrical isomers of retinen. J. Gen. Physiol. 36, 415 (1953).
- (12) HUBBARD, R. et WALD, G. : The mechanism of rhodopsin synthesis. Proc. Nat. Acad. Sc. 37, 69 (1951).
- (13) _____: cis-trans isomers of vitamin A and retinen in vision. Science, 115, 6P (1952).
- (14) _____: cis-trans isomers of vitamin A and retinen in the rhodopsin system. J. Gen. Physiol. 36, 269 (1952).
- (15) KÜHNE, W. : On the photochemistry of the retina and on visual purple. London (traduit de l'allemand), (1878).
- (16) PIERON, H., La sensation, guide de vie. Paris. 3ème édition (1955).
- (17) POLYAK, S. : Minute structure of the retina in Monkeys an in Apes. Arch. Ophtalm. 15, 477 (1936).
- (18) SCHMIDT, W. J. : Doppelbrechung, Dichroismus und Feinbau des Aussengliedes den Sehzellen vom Frosch. Ztschr. f. Zellforsch. U. Mikz. Anat. 22, 485 (1935).
- (19) _____ Polärisation Optische Analyse eines Eiweiss-Lipoid-Systems, erläutert am Anssenglied der Sehzellen. Kolloid-Ztschr. 85, 137 (1938).
- (20) SCHNEIDER, E. E., GOODEVE, C. F. et LYTHGOE, R. J. : The spectral variation of the photo-sensivity of visual purple. Proc. Roy. Soc., London, S.A. 170, 102 (1939).
- (21) SJÖSTRAND, F. S. : Electron microscope study of retinal rods on guinea pig eye. J. Cell. and comp. physiol. 33, 383 (1949).
- (22) _____: The ultrastructure of the outer segments of rods and cones of the eye as revealed by the electron microscope.
The ultrastructure of the inner segments of the retinal rods of the guinea pig eye as revealed by electron microscopy.
Ibid. 42, 15 et 45 (1953).
- (23) VAN DER VELDEN, H.A. : Number of quanta necessary for perception of light of human eye. Ophtalmologica, 111, 321 (1946).
- (24) WALD, G. : The molecular organization of visual processes. Colloid Chemistry. New-York (1944).

- (25) WALD, G. : Pigments of the retina. I the bullfrog.
J. Gen. Physiol. 19, 781 (1936)
- (26) _____ Human vision and the spectrum. Science.
101, 653 (1945).
- (27) _____ The photochemistry of vision. Documenta ophthalm.
3, 94 (1949).
- (28) _____ The interconversion of the retinen and the vitamin A
in vitro. Biochem. and Biophys. Acta. 4, 215 (1950).
- (28bis) _____ The chemistry of road vision. Science.
113, 287 (1951).
- (29) _____ Vision. Federation Proc. 12, 606 (1953).
- (30) _____ The biochemistry of vision. Ann. Rev.
Biochem. 22, 497 (1953).
- (31) WALD, G. et BROWN, P. K. : Synthesis of rhodopsin from
retinen. Proc. Nat. Acad. Sc. 36, 84 (1950).
- (32) _____ The role of sulfhydryl groups in the bleaching and
synthesis of rhodopsin. J. Gen. Physiol. 35, 797 (1952).
- (33) WALD, G., DURELL, J. et St. GEORGE, R. C. C. : Light reaction
in bleaching. Science. 111, 179 (1950).
- (34) WALD, G. et HUBBARD, R. : The reduction of retinen₁ to vitamin A₁
in vitro. J. Gen. Physiol. 32, 367 (1948).
- (35) _____ Synthesis of rhodopsin from vitamin A₁.
Proc. Nat. Acad. Sc. 36, 92 (1950).
- (36) WALD, G., JEGHERS, H., et ARMINIO, J. : An experiment in
human dietary night-blindness. Am. J. Physiol. 123, 732 (1938)
- (37) WURMSER, R., : Oxydations et Réductions. Paris (1930)
- (38) ZECHMEISTER, L. : Cis-trans isomerization and stereo-chemistry
of carotenoids and diphenylpolyens. Chem. Rev. 34, 267 (1944).

